

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷: A61K 9/48	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07572 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05614 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. August 1999 (03.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 35 346.4 5. August 1998 (05.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOCHRAINER, Dieter [DE/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). ECKERT, Josef [DE/DE]; Suhlestrasse 69, D-97638 Mellrichstadt (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>
(54) Title: TWO-PIECE CAPSULE FOR RECEIVING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR POWDER INHALERS		
(54) Bezeichnung: ZWEITEILIGE KAPSEL ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN FÜR PULVERINHALATOREN		
(57) Abstract		
<p>The present invention relates to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers, whereby greater protection of medicaments is ensured, and to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers that are better adapted for use in powder inhalers. The capsules consist of non-water soluble hydrophobic plastics that have no substantial effect on the pharmaceutical quality of the substances that they contain but which improve the usability of the filled capsule in terms of functionality, duration of use and/or the geographical location of use and which are also advantageous during various stages ranging from production to the use thereof.</p>		
(57) Zusammenfassung		
<p>Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Zweiteilige Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren

- Die Erfindung betrifft neue zweiteilige Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen zur Verwendung in Pulverinhalatoren.

Stand der Technik

- Kapseln mit pharmazeutischen Zubereitungen werden vielfältig in der Therapie und Diagnose von Krankheiten eingesetzt. Die Kapseln können oral verabreicht werden oder kommen in bestimmten medizinischen Vorrichtungen wie Pulverinhalatoren zum Einsatz. In der Regel bestehen die Kapseln aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die teleskopartig ineinander geschoben werden. Aber auch mehrteilige Kapseln sind bekannt. Die Kapseln bestehen meistens aus Gelatine, insbesondere Hartgelatine. Für einige spezielle Anwendungen bestehen die Kapseln zuweilen auch aus für den Menschen gut verdaulichen, wasserlöslichen Kunststoffen, um z.B. bei oraler Verabreichung den Wirkstoff in bestimmten Kompartimenten des Magen-Darm-Trakts freizusetzen. Im folgenden sind Beispiele für verschiedene Kapselmaterialien aufgeführt.

- EP 0143524 offenbart eine zweiteilige Kapsel aus für den Menschen gut verdaulichem Material, bevorzugt Gelatine.

- EP 0460921 beschreibt Kapseln aus Chitosan und Stärke, Getreidepulver, Oligosacchariden, Methacrylsäure-Methylacrylat, Methacrylsäure-Ethylacrylat, Hydroxypropylmethyl-Celluloseacetat, -succinat oder -phtaleat. Das Kapselmaterial zeichnet sich dadurch aus, daß der Inhalt erst im Dickdarm freigesetzt wird.

- GB 938828 offenbart Kapseln für radioaktive Substanzen im therapeutischen oder diagnostischen Einsatz. Die Kapseln bestehen aus wasserlöslicher Gelatine, Methylcellulose, Polyvinylalkohol oder wasserlöslichen nicht-toxischen Thermoplasten.

- Die verwendeten Materialien sind häufig gegenüber Luftfeuchtigkeit nicht sehr beständig, weshalb die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe nicht für alle Klimazonen gewährleistet werden kann. Insbesondere in der Klimazone 4 (30°C/70% relative Luftfeuchte) können die herkömmlichen Kapseln nicht verwendet werden.

Zweiteiligen Kapseln, die speziell an die Verwendung in Pulverinhalatoren angepaßt sind, ohne notwendigerweise den Bedingungen für die orale Verabreichung zu unterliegen, sind aus dem Stand der Technik bisher nicht bekannt. Die Kapseln für Pulverinhalatoren bestehen aus
5 den gleichen Materialien, wie sie auch für die orale Verabreichung verwendet werden, meistens aus Hartgelatine. Diese Materialien sind jedoch nicht speziell im Hinblick auf die Verwendung in Pulverinhalatoren optimiert.

Es ist eine der Aufgaben der vorliegenden Erfindung, Kapseln zu schaffen, die besser an die
10 speziellen Bedingungen in Pulverinhalatoren angepaßt werden können.

Die Kapseln, welche bisher in Pulverinhalatoren eingesetzt werden, besitzen aufgrund ihrer Beschaffenheit verschiedene Nachteile. So können die für die Kapseln verwendeten Materialien ihre Eigenschaften in Abhängigkeit von der sie umgebenden Luftfeuchtigkeit
15 ändern und/oder sind nicht immer ausreichend formstabil. Als Folge davon kann eine solche Kapsel z.B. in der Klimazone 4 aufgrund der hohen Luftfeuchtigkeit nicht verwendet werden, weil das Kapselmateriale die Feuchtigkeit so stark aufnimmt, daß die Formstabilität stark beeinträchtigt wird und/oder die Feuchtigkeit ins Innere der Kapsel eindringt. Dies wirkt sich negativ auf die pharmazeutische Qualität des Inhalts der Kapsel aus. Besagte Materialien
20 besitzen auch in anderen verschiedenen Stadien des Lebens der Kapsel von der Herstellung bis zur Verwendung diverse Nachteile und beeinflussen die Verwendungsfähigkeit der Kapsel als Träger von pharmazeutischen Zubereitungen, die Art der Verabreichung der Inhaltsstoffe, die Haltbarkeit der Inhaltsstoffe und/oder die Verwendungsfähigkeit der Kapsel in bestimmten Ländern. Ein weiterer Nachteil der herkömmlichen Kapselmateriale besteht
25 z.B. darin, daß sie dazu neigen, pulverförmige Stoffe an sich zu binden, insbesondere wenn sie mit einem Formtrennmittel beschichtet sind, das oft für die Herstellung der Kapsel notwendig ist. In Kapseln für Inhalationszwecke führt dies dazu, daß ein exaktes Dosieren der lungengängigen Feinfraktion erschwert werden kann.

30 Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Erfindung besteht darin, Kapseln für Pulverinhalatoren zu schaffen, die die oben genannten Probleme herkömmlicher Kapseln nicht aufweisen.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Kapsel zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die
5 Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder die Klimazone verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.

10

Die erfindungsgemäße Kapsel besteht aus zwei Teilen, einem Kapselkörper (Körper) und einer Kapselkappe (Kappe), die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, der die pharmazeutische Formulierung beinhaltet. Die Dimension der Kapsel ist derart, daß sie in gängigen mit
15 Kapseln bestückten Pulverinhalatoren eingesetzt werden können, wie sie z.B. in den Patentschriften DE 33 45 722 (Inhalator Ingelheim M), EP 0 591 136 (Inhalator Ingelheim) oder in der deutsche Offenlegungsschrift DE 43 18 455 ("HandiHaler®") beschrieben sind.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

20 In einer Ausführungsform ist der Kunststoff der Kapsel für den Menschen nicht verdaubar, so daß bei oraler Einnahme der Wirkstoff nicht freigesetzt wird. Das hat den Vorteil, daß ein versehentliches Schlucken der Kapsel zu keiner nachhaltigen Beeinträchtigung der Gesundheit führen kann. Insbesondere gilt dies für Kleinkinder oder ältere Menschen.

25 Bevorzugt werden Kunststoffe verwendet, die spritz- oder blasgußtechnisch verarbeitet werden können und/oder Kunststoffe für deren Verarbeitung zur Kapselkappe oder zum Kapselkörper kein Formtrennmittel notwendig ist, das ein Anhaften der Inhaltsstoffe an die Kapselwand bewirken kann. Das hat den Vorteil, daß das Innere der Kappe oder des Körpers nicht vom Formtrennmittel gereinigt werden muß, um z.B. den amtlichen Bestimmungen
30 (z.B. nach DAB (Deutsches Apotheker Buch)) genüge zu tun, die die Verwendung von Formtrennmitteln für Primärpackmittel einschränken.

In einer bevorzugten Ausführungsform besitzt der Kunststoff keine ausgeprägte Adhäsion für pharmazeutisch-chemische Stoffe, insbesondere für Partikel mit lungengängiger Größe, so

daß bei Verwendung der Kapsel in einem der oben beschriebenen Inhalatoren der gesamte Inhalt der Kapsel freigesetzt werden kann. Das hat den Vorteil, daß eine exaktere Dosierung, insbesondere des lungengängigen Feinanteils möglich ist.

- 5 In einer weiteren Ausführungsform besteht die Kapsel aus einem Kunststoff mit einer Shorehärte D von 65 bis 73. Ein Kunststoff dieser Härte zerspringt nicht, wenn er durchstoßen oder aufgeschnitten wird, ist aber gleichzeitig starr genug, daß sich das entstandene Loch nicht von selbst verschließt. Der Vorteil eines solchen Materials ist, daß während des Öffnens, Aufstechens oder Aufschneidens der Kapsel im Pulverinhalator keine
10 Teile aus der Kapsel abgesprengt werden, die dann während des Inhalierens eingeatmet werden könnten.

- In einer Ausführungsform ist die Kunststoffkapsel so stabil, daß sie entlang der Längsachse oder der Querachse einer Kraft bis zu 15 N standhält. Der Vorteil besteht darin, daß die
15 Kapsel besser an die Beanspruchungen angepaßt ist, die bei der Herstellung, dem Füllen, Verpacken, Transportieren u.ä. auf die Kapsel einwirken.

- In einer weiteren Ausführungsform besitzt die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als $1,3 \times 10^{-14} \text{ kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$, bevorzugt von $1,5 \times 10^{-16}$ bis 2×10^{-16}
20 $\text{kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$. Der Vorteil dieser Eigenschaft besteht darin, daß die Inhaltsstoffe der Kapsel auch in geographischen Zonen mit hoher Luftfeuchtigkeit vor Wasser geschützt sind.

- In bevorzugten Ausführungen ist der Kunststoff Polyethylen, insbesondere Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9000 und 10000 kg/m^3 , bevorzugt von 9600 kg/m^3 (high-density
25 Polyethylen), Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat.

- In einer bevorzugten Ausführungsform haben die Kappe und der Körper die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt und konvexer, nahezu halbkugelförmiger geschlossener Unterseite und bestehen beide aus high-density Polyethylen mit einer Dichte zwischen 9500
30 und 10000 kg/m^3 .

Die erfindungsgemäße Kapsel kann in allen Arten von Pulverinhalatoren verwendet werden, bei denen die zu inhalierende Zubereitung durch eine Kapsel eingebracht wird.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind Kappe und Körper der Kapsel von gegenseitig ähnlicher, zylinderartiger Form, bestehend aus einem in sich geschlossenem Mantel mit jeweils einer geschlossenen und einer offenen Seite. Dabei sind Form und Größe der Kappe und der Kapsel dergestalt, daß der Körper mit seinem offenen Ende teleskopartig so in das
5 offene Ende der Kappe hinein geschoben werden kann, daß die Kappe fest mit dem Körper verbunden ist.

In einer speziellen Ausführungsform sind Kappe und Körper mit Verschlubeinrichtungen versehen, die beim vorläufigen und/oder endgültigen Verschließen der Kapsel von Vorteil
10 sind.

In einer solchen Ausführungsform befinden sich auf dem Innenmantel der Kappe punktförmige Erhebungen und auf dem Außenmantel des Körper etwas größere punktförmige Vertiefungen, die so angeordnet sind, daß beim Verschließen der Kapsel die Erhebungen in die Vertiefungen einrasten. Alternativ können die Erhebungen auf dem
15 Außenmantel des Körpers und die Vertiefungen auf dem Innenmantel der Kappe ausgebildet sein. Bevorzugt sind Anordnungen, bei denen die Erhebungen oder Vertiefungen jeweils ringförmig oder spiralförmig um den Mantel angeordnet sind. Anstelle der punktförmigen Gestaltung der Erhebungen und Vertiefungen können diese auch durchgehend den Mantel der Kappe bzw. des Körpers ringförmig umlaufen.

20 In einer Ausführungsform sind auf dem Innenmantel der Kappe und dem Außenmantel des Körper ein oder mehrere ringförmig umlaufende Erhebungen derart ausgebildet, daß sich im geschlossenen Zustand der Kapsel eine Erhebungen der Kappe jeweils neben einer Erhebung des Körpers befindet.

In den Ausführungsformen mit besagten ringförmigen Vertiefungen und/oder Erhebungen
25 können diese durchgängig oder unterbrochen sein.

In einer weiteren Ausführungsform sind auf der Außenseite des Körpers nahe dem offenen Ende Erhebungen und in der Kappe nahe dem offenen Ende Löcher so ausgebildet, daß die Erhebungen des Körpers im geschlossenen Zustand der Kapsel in die Löcher der Kappe einrasten. Die Erhebungen können dabei derart sein, daß die Kappe jederzeit ohne
30 Beschädigung der Kapsel geöffnet werden kann oder aber daß die Kapsel nach einmaligem Verschließen nicht mehr zerstörungsfrei geöffnet werden kann.

In einer weiteren Ausführungsform ist auf der Außenseite des Körpers ein Wulst ausgebildet, der senkrecht zu der Verbindungsachse zwischen Kappe und Körper ringsum den Körper

läuft. Der Wulst dient als Stopper für die Kapsel, wenn diese über den Körper gesteckt wird, um ein Durchstoßen der Kappe mit dem Körper zu verhindern. Der Bereich zwischen offenem Ende des Körpers und dem Wulst entspricht dem Bereich des Körpers über den die Kappe geschoben werden kann. Der Wulst ist so auf dem Körper lokalisiert, daß die Kappe
5 weit genug über den Körper geschoben werden kann, um einen festen Verschuß zwischen Kappe und Körper zu bewirken. D.h. der Wulst befindet sich z.B. nicht unmittelbar an der offenen Seite des Körpers. Die Seite des Wulstes, die zum offenen Ende des Körpers zeigt, steht als senkrechte Kante so auf der Außenwand des Körpers, daß die Kappe beim Verschließen nicht über den Wulst hinweg geschoben werden kann. Die Seite des Wulstes,
10 die zum geschlossenen Ende des Körpers weist, kann in Form einer nahezu rechtwinkligen Kante ausgebildet sein oder sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verflachen. Die Ausbildung einer nahezu rechtwinkligen Kante kann bei einer losen Einpassung der Kapsel in einen Kapselhalter von Vorteil sein, die Variante mit sich verflachendem Wulst bei einer festen Einpassung. Der Wulst kann durchgängig oder unterbrochen sein.

15

In einer bevorzugten Ausführungsform verflacht sich der Wulst kontinuierlich zum geschlossenen Ende des Körpers und steht mit seiner zum offenen Ende des Körpers orientierten Seite senkrecht auf dem Kapselkörper auf. Dabei ist die Höhe der so gebildeten Kante derart, daß die Kante im geschlossenen Zustand der Kapsel nicht über die Kapselkappe
20 hinaus ragt, so daß der Übergang von Kapselkappe zu Kapselkörper plan ist.

Die Stärke der Wände der Kappe und des Körpers können über den Gesamtbereich variieren. So ist die Wandstärke in der Regel in den abgerundeten Bereichen der Kappe oder des Körpers oder an der Stelle des Körpers, an der der Wulst ausgebildet ist größer als in den
25 Bereichen, in denen die Wände geradlinig verlaufen. In einer Ausführungsform haben die Wände der Kappe und des Körpers eine Dicke von 0,1 mm bis 0,5 mm.

In einer möglichen Ausführungsform sind an der Außenseite der Kapsel Noppen ausgebildet, in einer anderen drei oder mehr Rippen, die parallel zur Längsachse der Kapsel verlaufen. Der
30 Vorteil dieser Einrichtungen besteht darin, daß die Kapsel aus einer Kapselhalterung, wie sie z.B. in den oben genannten Pulverinhalatoren verwendet werden, so herausgenommen werden kann, daß sie nicht beschädigt wird oder aufgeht. Die Rippen oder Noppen können über die gesamte Außenseite der Kapsel hinweg verlaufen oder nur ein Teil davon bedecken. Alternativ können sie nur an der Kappe ausgebildet sein oder nur in dem Bereich des Körpers,

der im geschlossenen Zustand nach außen sichtbar ist. Die Rippen verlaufen parallel zur Längsachse der Kapsel und bewirken, daß die Kapsel senkrecht in besagter Kapselhalterung fixiert ist. Im Fall eines kreisförmigen Querschnitts der Kapsel sind die Rippen bevorzugt so angeordnet, daß der Querschnitt der Kapsel keine Rotationssymmetrie um die Mittelachse aufweist. In einer solchen Ausführungsform können die Rippen nur in dem Bereich des Körpers ausgebildet sein, der im geschlossenen Zustand der Kapsel sichtbar ist. Eine solche Ausführungsform verhindert das Festklemmen der Kapsel in einem Kapselhalter.

In einer Ausführungsform ohne Wulst, aber mit Rippen an dem Teil des Körpers, der im geschlossenen Zustand der Kappe sichtbar ist, sind die Rippen so ausgebildet, daß die zum offenen Ende des Körpers orientierten Enden der Rippen die Aufgabe des Wulstes erfüllen, nämlich als Stopper für die Kappe zu dienen beim Zusammenfügen der Kappe mit dem Körper.

In einer weiteren Ausführung beschreiben die Mäntel der Kappe und der Körper einen hohlen Zylinders mit rundem, ovalem, drei-, vier-, sechs-, acht- oder mehrseitigem Querschnitt, wobei die jeweilige Oberseite offen und die Unterseite geschlossen ist. Die geschlossene Unterseite kann flach oder konvex sein. Die eckigen Ausführungsformen haben z.B. den Vorteil, daß sie platzsparender gelagert werden können als die runden.

In einer Ausführungsform ist die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1, in einer Ausführungsform ist die Elongation gleich 1 und in wieder einer anderen Ausführungsform ist die Elongation kleiner 1. Letzteres hat den Vorteil, daß der Körper eine größere Öffnung zum Füllen aufweist.

Bei einer der Ausführungsformen mit einer Elongation gleich 1 sind Kappe und Körper dergestalt, daß die geschlossene Kapsel die Form einer Kugel hat, was für ein automatisches Beladen eines Pulverinhalators mit der Kapsel aus einem Reservoir von Vorteil sein kann.

Um im geschlossenen Zustand der gefüllten Kapsel eine bessere Abdichtung zwischen Kappe und Körper zu erreichen, kann die Nahtstelle zwischen Kappe und Körper zum Verschließen verschweißt, verklebt oder banderoliert werden, wodurch die Wasserdampfpermeabilität auf bis zu einem Zehntel abnimmt. Alternativ kann die gesamte Kappe mit einem durchgehenden Schutzfilm überzogen werden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform kann der Spalt mit einem Füllstoff verschlossen werden. Als Füllstoff für ein solches Verfüllen des Spalts eignen sich pharmazeutisch zulässige Füllmaterialien, wie beispielsweise Eudragit. Ein solcher Füllstoff kann als Lösung oder Suspension in einem geeigneten, bevorzugt leicht flüchtigen,

5 Lösungsmittel in den Spalt eingetragen werden.

Als Lösungsmittel eignen sich Fluorchlorkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, Fluorkohlenwasserstoffe, Alkohole, wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Alkane, wie Propan, Hexan, Hepatan, Ketone, wie Aceton, Ester, wie Essigsäureethylester, Ether, wie Dimehtylether oder Diethlether oder andere aus

10 dem Stand der Technik bekannten zum Lösen oder Suspendieren geeigneten Flüssigkeiten, insbesondere leicht flüchtige und solche, die das Kapselmaterial nicht angreifen, mit Arzneimittel nicht chemisch interagieren oder es in seiner Bioverfügbarkeit verändern.

Die Lösung oder Suspension mit dem Füllmaterial muß derart konzentriert und beschaffen sein, daß mit der Lösung oder Suspension genug Füllmaterial in den Spalt eingetragen werden

15 kann, so daß dieser, nachdem sich das Lösungsmittel verflüchtigt hat, durch das zurückbleibenden Füllmaterial dicht verschlossen wird und gleichzeitig darf die Lösung oder Suspension nicht so konzentriert oder beschaffen sein, daß sie zu zähflüssig ist, um in den Spalt einzudringen, bzw. durch Kapillarkräfte in diesen hingezogen zu werden.

20 Als bevorzugt wird eine Lösung aus Eudragit und Aceton zum Verschließen des Spalts eingesetzt.

Aus der Beschreibung wird ersichtlich, daß die erfindungsgemäße Kapsel geeignet ist, jedwellige pulverförmige und zur Inhalation geeignete pharmazeutische Formulierung

25 aufzunehmen. In einer besonderen Verwendungsform enthält die Kapsel Cromoglicinsäure, Reproterol, Beclomethason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenaline, Fluticason, Insulin, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol, Prednisolon, Prednison, Prednylidon, Methylprednisolon, Formoterol, Nedocromil, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes

30 Kortisonpräparat oder Atropinderivat.

In einer bevorzugten Verwendungsform enthält die Kapsel Ipratropiumbromid oder Tiotropiumbromid.

Beschreibung der Abbildungen

Die Abbildungen zeigen exemplarisch verschiedenen Ausführungsformen der erfindungsgemäßen Kapsel, dienen jedoch nur zur Illustration ohne den Umfang der Erfindung einzuschränken.

- 5 Fig. 1 zeigt die einfachste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kapsel im lateralen Querschnitt
- Fig. 2a und 2b zeigen je eine unterschiedliche Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper im lateralen Querschnitt
- Fig. 3 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit kantenförmigem Wulst am Körper im
- 10 lateralen Querschnitt
- Fig. 4 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe im lateralen Querschnitt
- Fig. 5 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und ringförmiger Vertiefung an Körper und Kappe in Frontalansicht
- 15 Fig. 6 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Vertiefungen bzw. Erhebungen an Körper und Kappe in Frontalansicht
- Fig. 7 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit sich verjüngendem Wulst am Körper und punktförmigen Erhebungen am Körper und punktförmigen Löchern in der Kappe in Frontalansicht
- 20 Fig. 8 zeigt eine Ausführungsform der Kapsel mit Rippen am Körper in Frontalansicht
- Fig. 9 zeigt die Kapsel der Fig. 7 im horizontalen Querschnitt
- Fig 10a, 10b und 10c zeigen Ausführungsformen der Kapsel mit je verschiedenem Querschnitt
- Eine Ausführungsbeispiel mit einer kugelförmigen Kapsel ist nicht dargestellt.
- 25 In Figur 1 ist die einfachste Ausführungsform der erfindungsgemäßen Kapsel 1 im Querschnitt gezeigt. Die Kapsel 1 besteht aus der Kappe 2 und dem Körper 3, die teleskopartig ineinander gesteckt sind. Kappe 2 und Körper 3 sind von gleicher Gestalt und haben je eine konvexe Unterseite 4.
- In Figur 2a ist im Querschnitt eine Ausführungsform gezeigt, bei der am Körper 3 der Kapsel
- 30 1 ein Wulst 5 ausgebildet ist, der sich zum geschlossenen Ende des Körpers hin verjüngt. Mit der zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite steht der Wulst 5 nahezu senkrecht auf dem Körper. Die so ausgebildete Kante begrenzt den Bereich des Körpers über den die Kappe 2 teleskopartig geschoben werden kann.

Eine andere Ausführungsform ist in Figur 2b abgebildet. Der Querschnitt zeigt, daß sich diese Ausführungsform von der in Figur 2a dargestellten dadurch unterscheidet, daß die Wandstärke der Kappe 2 bzw. des Körpers 3 nicht über den gesamten Bereich gleich stark ausgebildet ist, sondern über einzelne Teilbereiche variiert. Zusätzlich weisen die konvexen Unterseiten 4 der Kappe bzw. des Körpers je eine konkave Einbuchtung am Scheitelpunkt auf.

In Figur 3 ist eine Ausführungsform dargestellt, bei der der Wulst 5 sowohl zur Oberseite des Körpers als auch zu seiner Unterseite nahezu rechtwinkelig auf dem Körper aufsteht.

Die Ausführungsform der Figur 4 stellt eine Weiterentwicklung der Ausführungsform der Figur 2a dar, bei der eine ringförmige Vertiefung 6 bzw. 7 in Kappe 2 bzw. Körper 3 zum besseren Verschluß der Kapsel 1 ausgebildet ist.

In Figur 5 ist eine Frontalansicht der in Figur 4 als Querschnitt gezeigten Ausführungsform abgebildet.

Figur 6 zeigt eine weitere Variante der Erfindung mit punktuellen Vertiefungen 8 und 9 als Frontalansicht.

In Figur 7 ist eine Variante der Kapsel 1 dargestellt, bei der am Körper 3 nahe dem offenen Ende Erhebungen 10 und in der Kappe 2 nahe dem offenen Ende Löcher 11 so ausgebildet sind, daß die Erhebungen 10 beim Verschließen der Kapsel in die Löcher 11 einrasten.

Die Figur 8 stellt eine Ausführungsform der Kapsel 1 von außen dar, bei der auf dem Körper 3 die Rippen 12 ausgebildet sind.

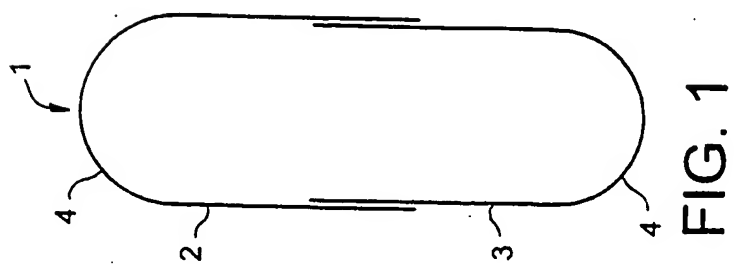
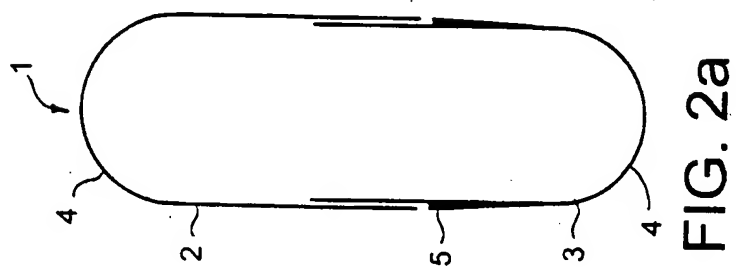
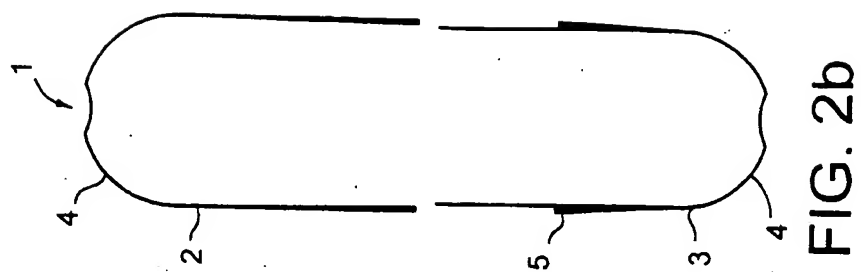
Figur 9 zeigt den Körper 3 der Ausführungsform der Figur 7 im Querschnitt. Der Querschnitt zeigt, daß die drei Rippen 12 nicht rotationssymmetrisch um die Mittelachse des Körpers angeordnet sind. In Figur 10a ist eine Kapsel 1 mit viereckigem Querschnitt dargestellt, in Figur 10b eine mit dreieckigem und in Figur 10c eine mit achteckigem Querschnitt.

Patentansprüche

1. Kapsel für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren bestehend aus einem Kapselkörper und einer Kapselkappe, die beide aus dem gleichen Material bestehen und die so miteinander verbunden werden können, daß ein stabiler, abgeschlossener Hohlraum von definiertem Volumen gebildet wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Kapselmaterial ein nicht-wasserlöslicher, hydrophober Kunststoff ist.
2. Kapsel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Wände der Kappe und des Körpers 0,1 mm bis 0,5 mm stark sind.
3. Kapsel nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Kapsel einer entlang ihrer Längsachse und ihrer Querachse einwirkenden Kraft bis zu 15 N standhält.
4. Kapsel nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Shorehärte D des Kunststoffs in einem Bereich von 65 bis 73 liegt.
5. Kapsel nach Anspruch 1, 2, 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von weniger als $1,3 \times 10^{-14} \text{ kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$ besitzt.
6. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Wandung der Kapsel eine Durchlässigkeit für Wasserdampf von $1,5 \times 10^{-16}$ bis zu $2 \times 10^{-16} \text{ kg}/(\text{m}^2 \text{ s Pa})$ besitzt.
7. Kapsel nach Anspruch 1, 2, 3, 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen, Polycarbonat, Polyester, Polypropylen oder Polyethylenterephthalat ist.
8. Kapsel nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß der Kunststoff Polyethylen mit einer Dichte von 9000-10000 kg/m^3 ist.
9. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf dem Innenmantel der Kappe ein oder mehrere Erhebungen oder Vertiefungen und auf dem Außenmantel des Körpers eine oder mehrere Vertiefungen

oder Erhebungen befinden, die so angeordnet sind, daß die Erhebungen beim Verschließen der Kapsel in die Vertiefungen einrasten.

- 5 10. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß sich auf der Außenseite des Körpers senkrecht zu der Verbindungsachse Kappe und Körper ein ringsum verlaufender Wulst befindet, der mit seiner zum offenen Ende des Körpers hin orientierten Seite nahezu rechtwinkelig auf der Außenwand des Körpers steht.
- 10 11. Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der Kapselkörper und die Kapselkappe jeweils aus high-density Polyethylen sind und jeweils die Form eines Zylinders mit rundem Querschnitt und einem konvexen geschlossenen Enden haben, so daß die Elongation der Kapsel (Abstand vom geschlossenen Ende des Körpers zum geschlossenen Ende der Kappe in Relation zum Durchmesser bei geschlossener Kapsel) größer 1 ist.
- 15 12. Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Nahtstelle zwischen Körper und Kappe, bzw. der Spalt durch Verschweißen, Verkleben, Banderolieren, Überziehen der Kappe mit einem Schutzfilm verschlossen ist.
- 20 13. Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Nahtstelle zwischen Körper und Kappe, bzw. der Spalt durch Verfüllen mit einem pharmazeutisch zulässigen Füllstoff verschlossen ist.
- 25 14. Kapsel nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß der Füllstoff Eudragit ist.
- 30 15. Verwendung der Kapsel nach einem der vorangegangenen Ansprüche für eine pharmazeutische Zubereitung, die Cromoglicinsäure, Reproterol, Beclomethason, Terbutalin, Salbutamol, Salmeterol, Ketotifen, Orciprenalin Fluticason, Ipratropium, Dexamethason, Bambuterol, Tiotropium, Budesonid, Fenoterol, Clenbuterol, Prednisolon, Prednison, Prednyliden, Methylprednisolon, Formoterol oder Nedocromil, Insulin Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, deren Salze oder Gemische oder ein anderes für Inhalationszwecke geeignetes Kortisonpräparat oder Atropinderivat enthält.
16. Verwendung der Kapsel nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Pulverinhalatoren.



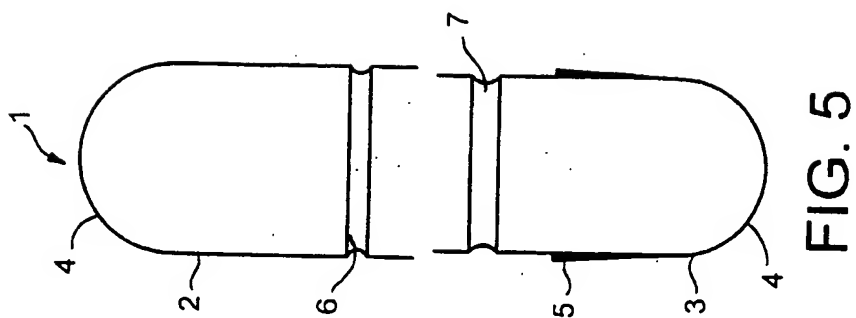


FIG. 5

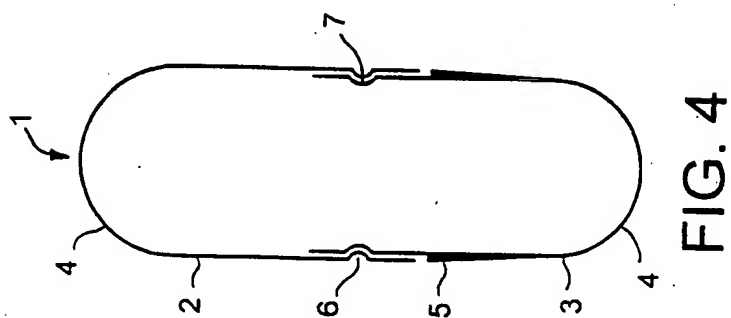


FIG. 4

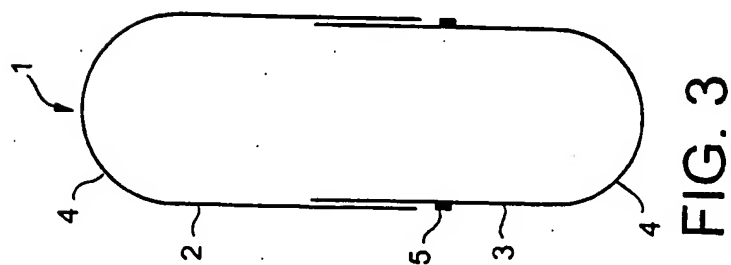


FIG. 3

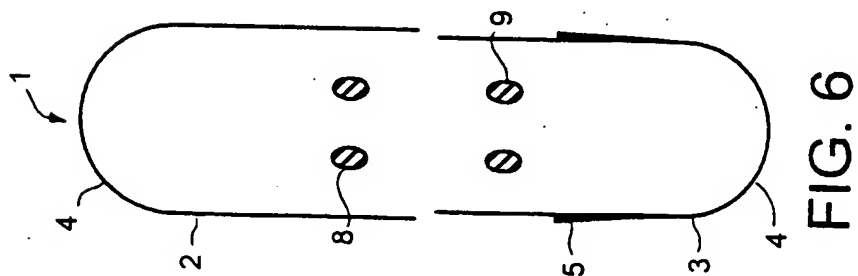


FIG. 6

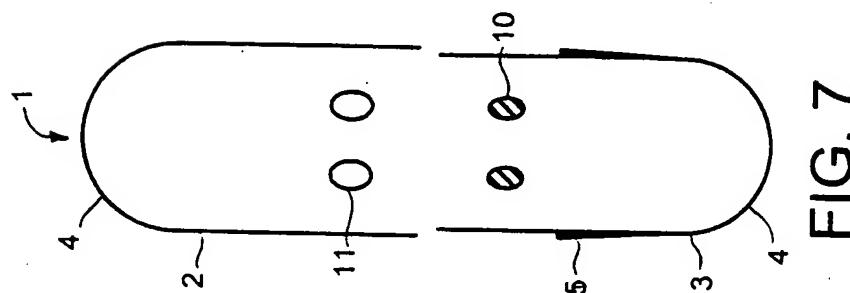


FIG. 7

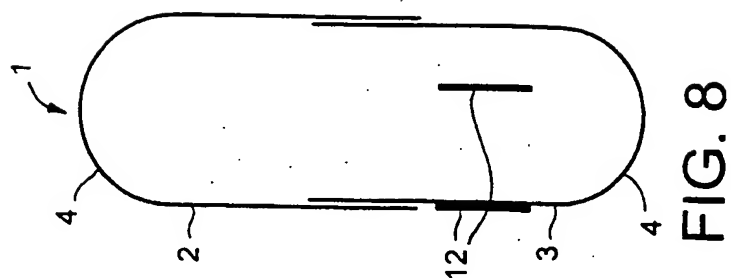


FIG. 8

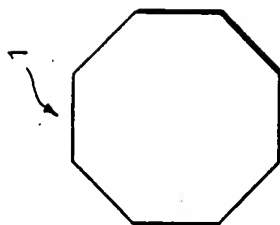


FIG. 10c

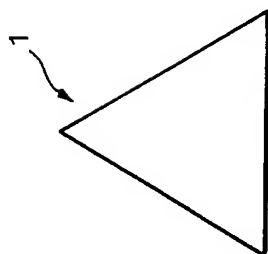


FIG. 10b

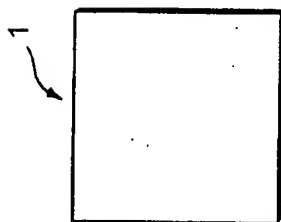


FIG. 10a

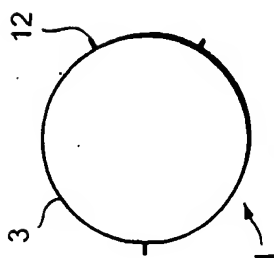


FIG. 9

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 9/48, A61M 15/00	A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/07572 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Februar 2000 (17.02.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05614 (22) Internationales Anmeldedatum: 3. August 1999 (03.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 35 346.4 5. August 1998 (05.08.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HOCHRAINER, Dieter [DE/DE]; Josef-Knettel-Strasse 4a, D-55411 Bingen am Rhein (DE). ECKERT, Josef [DE/DE]; Suhlestrasse 69, D-97638 Mellrichstadt (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, A Patente, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IN, JP, KR, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchen- berichts: 11. Mai 2000 (11.05.00)
(54) Title: TWO-PIECE CAPSULE FOR RECEIVING PHARMACEUTICAL PREPARATIONS FOR POWDER INHALERS (54) Bezeichnung: ZWETEILIGE KAPSEL ZUR AUFNAHME VON PHARMAZEUTISCHEN ZUBEREITUNGEN FÜR PULVERIN- HALATOREN (57) Abstract <p>The present invention relates to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers, whereby greater protection of medicaments is ensured, and to capsules for receiving pharmaceutical preparations for powder inhalers that are better adapted for use in powder inhalers. The capsules consist of non-water soluble hydrophobic plastics that have no substantial effect on the pharmaceutical quality of the substances that they contain but which improve the usability of the filled capsule in terms of functionality, duration of use and/or the geographical location of use and which are also advantageous during various stages ranging from production to the use thereof.</p> (57) Zusammenfassung <p>Die vorliegende Erfindung betrifft Kapseln zur Aufnahme von pharmazeutischen Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit erhöhter Arzneimittelsicherheit und Kapseln für pharmazeutische Zubereitungen für Pulverinhalatoren mit verbesserter Anpassung an die Verwendung in Pulverinhalatoren. Die Kapseln bestehen aus nicht-wasserlöslichen, hydrophoben Kunststoffen, die die pharmazeutische Qualität der Inhaltsstoffe selbst nicht wesentlich beeinflussen, aber die Einsatzfähigkeit der gefüllten Kapsel in Hinblick auf ihre Funktion, die Dauer der Verwendung und/oder den geographischen Ort ihres Einsatzes verbessern und in verschiedenen Stufen von der Herstellung bis zur Verwendung von Vorteil sind.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In tional Application No
PCT/EP 99/05614

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K9/48 A61M15/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K A61M		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 380 032 A (ALLEN & HANBURYS) 8 September 1978 (1978-09-08) claims figures 1,4,7,8,10,13 page 1, line 5 - line 12 ---	1,7,11, 15,16
A	US 4 192 309 A (B.J. POULSEN) 11 March 1980 (1980-03-11) claims figures 2,5 ---	1,7,11, 15,16
A	GB 2 064 336 A (GLAXO) 17 June 1981 (1981-06-17) claims figures 1,5 ---	1,7,11, 15,16
-/--		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search <div style="text-align: center;">24 February 2000</div>		Date of mailing of the international search report <div style="text-align: center;">01/03/2000</div>
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer <div style="text-align: center;">Scarponi, U</div>

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No
PCT/EP 99/05614

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 82 01470 A (RIKER) 13 May 1982 (1982-05-13) claims figures ----	1,7,11, 15,16
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5 June 1985 (1985-06-05) cited in the application claims figures ----	1,7,11, 15,16
A	EP 0 147 755 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 10 July 1985 (1985-07-10) cited in the application claims figure 1 -----	1,7,11, 15,16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2380032 A	08-09-1978	GB 1598081 A	16-09-1981
		AU 510344 B	19-06-1980
		AU 3305178 A	16-08-1979
		BE 863721 A	07-08-1978
		CA 1115613 A	05-01-1982
		CH 625127 A	15-09-1981
		DE 2804852 A	17-08-1978
		ES 466842 A	16-08-1979
		FI 780365 A,B,	11-08-1981
		IE 46205 B	23-03-1983
		JP 1618608 C	30-09-1991
		JP 2024547 B	29-05-1990
		JP 53100695 A	02-09-1978
		NL 7801331 A	14-08-1978
		SE 7801431 A	11-08-1978
		US 4210140 A	01-07-1980
		ZA 7800544 A	25-07-1979
		DK 47078 A,B,	11-08-1978
		SE 433306 B	21-05-1984
US 4192309 A	11-03-1980	BE 878603 A	05-03-1980
		BR 5901187 U	17-06-1980
		FR 2435255 A	04-04-1980
		ZA 7904697 A	29-04-1981
GB 2064336 A	17-06-1981	AR 227898 A	30-12-1982
		AT 390375 B	25-04-1990
		AT 595680 A	15-10-1989
		AU 537918 B	19-07-1984
		AU 6512580 A	18-06-1981
		BE 886531 A	05-06-1981
		BR 8007911 A	16-06-1981
		CA 1115614 A	05-01-1982
		CH 646064 A	15-11-1984
		CY 1308 A	06-12-1985
		DE 3046108 A	27-08-1981
		DK 522480 A,B,	07-06-1981
		ES 497524 A	16-09-1981
		FI 803800 A,B,	07-06-1981
		FR 2473319 A	17-07-1981
		GR 69899 A	20-07-1982
		HK 83285 A	08-11-1985
		IE 50581 B	14-05-1986
		IL 61639 A	30-12-1983
		IN 154870 A	22-12-1984
		IT 1148238 B	26-11-1986
		JP 1027750 B	30-05-1989
		JP 1545878 C	28-02-1990
		JP 56091752 A	24-07-1981
		KE 3565 A	01-11-1985
		MY 73585 A	31-12-1985
		NL 8006631 A,B,	01-07-1981
		NO 803685 A,B,	09-06-1981
		NZ 195766 A	25-05-1982
		PH 17193 A	14-06-1984
		PT 72164 A,B	01-01-1981
		SE 431163 B	23-01-1984
		SE 8008550 A	07-06-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05614

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 2064336 A		SG 71985 G	02-05-1986
		US 4353365 A	12-10-1982
		YU 309180 A	28-02-1983
		ZA 8007639 A	25-08-1982
WO 8201470 A	13-05-1982	AR 226386 A	30-06-1982
		AU 554502 B	21-08-1986
		AU 7893381 A	21-05-1982
		BE 890937 A	30-04-1982
		BR 8108856 A	21-09-1982
		CA 1169322 A	19-06-1984
		DK 293882 A, B,	30-06-1982
		EP 0063599 A	03-11-1982
		ES 506585 A	01-09-1982
		FI 76258 B	30-06-1988
		GR 75358 A	13-07-1984
		IE 52783 B	02-03-1988
		IT 1140010 B	24-09-1986
		JP 2037188 B	22-08-1990
		JP 57501815 T	14-10-1982
		MX 157953 A	28-12-1988
		NO 822300 A, B,	30-06-1982
		NZ 198822 A	30-04-1985
		PT 73899 A, B	01-11-1981
		US 4860740 A	29-08-1989
		ZA 8107513 A	25-05-1983
EP 143524 A	05-06-1985	NONE	
EP 147755 A	10-07-1985	DE 3345722 A	27-06-1985
		AT 44346 T	15-07-1989
		AU 566237 B	15-10-1987
		AU 3684484 A	04-07-1985
		CA 1249755 A	07-02-1989
		CS 8409691 A	12-10-1990
		DD 231493 A	02-01-1986
		DK 585484 A	18-06-1985
		FI 844950 A, B,	18-06-1985
		GB 2151491 A, B	24-07-1985
		GR 81192 A	08-04-1985
		HR 940699 B	31-08-1996
		HU 35961 A, B	28-08-1985
		IE 56241 B	22-05-1991
		IL 73831 A	17-09-1990
		JP 1870754 C	06-09-1994
		JP 5079343 B	02-11-1993
		JP 60185564 A	21-09-1985
		MX 161256 A	24-08-1990
		NO 845030 A	18-06-1985
		NZ 210564 A	30-08-1988
		PH 27041 A	01-02-1993
		PL 250931 A	03-12-1985
		PT 79660 A	01-01-1985
		SI 8412129 A	31-12-1995
		SU 1367840 A	15-01-1988
		US 4889114 A	26-12-1989
		YU 212984 A	28-02-1987
		ZA 8409744 A	27-08-1986

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05614

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K9/48 A61M15/00		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61M		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	FR 2 380 032 A (ALLEN & HANBURYS) 8. September 1978 (1978-09-08) Ansprüche Abbildungen 1,4,7,8,10,13 Seite 1, Zeile 5 - Zeile 12 ---	1,7,11, 15,16
A	US 4 192 309 A (B.J. POULSEN) 11. März 1980 (1980-03-11) Ansprüche Abbildungen 2,5 ---	1,7,11, 15,16
A	GB 2 064 336 A (GLAXO) 17. Juni 1981 (1981-06-17) Ansprüche Abbildungen 1,5 ---	1,7,11, 15,16
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		
<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 24. Februar 2000		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 01/03/2000
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Scarponi, U

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In tionale Aktenzeichen

PCT/EP 99/05614

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 82 01470 A (RIKER) 13. Mai 1982 (1982-05-13) Ansprüche Abbildungen ---	1,7,11, 15,16
A	EP 0 143 524 A (LILLY) 5. Juni 1985 (1985-06-05) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildungen ---	1,7,11, 15,16
A	EP 0 147 755 A (BOEHRINGER INGELHEIM) 10. Juli 1985 (1985-07-10) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche Abbildung 1 -----	1,7,11, 15,16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05614

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2380032 A	08-09-1978	GB 1598081 A	16-09-1981
		AU 510344 B	19-06-1980
		AU 3305178 A	16-08-1979
		BE 863721 A	07-08-1978
		CA 1115613 A	05-01-1982
		CH 625127 A	15-09-1981
		DE 2804852 A	17-08-1978
		ES 466842 A	16-08-1979
		FI 780365 A,B,	11-08-1981
		IE 46205 B	23-03-1983
		JP 1618608 C	30-09-1991
		JP 2024547 B	29-05-1990
		JP 53100695 A	02-09-1978
		NL 7801331 A	14-08-1978
		SE 7801431 A	11-08-1978
		US 4210140 A	01-07-1980
		ZA 7800544 A	25-07-1979
		DK 47078 A,B,	11-08-1978
		SE 433306 B	21-05-1984
US 4192309 A	11-03-1980	BE 878603 A	05-03-1980
		BR 5901187 U	17-06-1980
		FR 2435255 A	04-04-1980
		ZA 7904697 A	29-04-1981
GB 2064336 A	17-06-1981	AR 227898 A	30-12-1982
		AT 390375 B	25-04-1990
		AT 595680 A	15-10-1989
		AU 537918 B	19-07-1984
		AU 6512580 A	18-06-1981
		BE 886531 A	05-06-1981
		BR 8007911 A	16-06-1981
		CA 1115614 A	05-01-1982
		CH 646064 A	15-11-1984
		CY 1308 A	06-12-1985
		DE 3046108 A	27-08-1981
		DK 522480 A,B,	07-06-1981
		ES 497524 A	16-09-1981
		FI 803800 A,B,	07-06-1981
		FR 2473319 A	17-07-1981
		GR 69899 A	20-07-1982
		HK 83285 A	08-11-1985
		IE 50581 B	14-05-1986
		IL 61639 A	30-12-1983
		IN 154870 A	22-12-1984
		IT 1148238 B	26-11-1986
		JP 1027750 B	30-05-1989
		JP 1545878 C	28-02-1990
		JP 56091752 A	24-07-1981
		KE 3565 A	01-11-1985
		MY 73585 A	31-12-1985
		NL 8006631 A,B,	01-07-1981
		NO 803685 A,B,	09-06-1981
		NZ 195766 A	25-05-1982
		PH 17193 A	14-06-1984
		PT 72164 A,B	01-01-1981
		SE 431163 B	23-01-1984
		SE 8008550 A	07-06-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05614

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 2064336 A		SG 71985 G	02-05-1986
		US 4353365 A	12-10-1982
		YU 309180 A	28-02-1983
		ZA 8007639 A	25-08-1982
WO 8201470 A	13-05-1982	AR 226386 A	30-06-1982
		AU 554502 B	21-08-1986
		AU 7893381 A	21-05-1982
		BE 890937 A	30-04-1982
		BR 8108856 A	21-09-1982
		CA 1169322 A	19-06-1984
		DK 293882 A,B,	30-06-1982
		EP 0063599 A	03-11-1982
		ES 506585 A	01-09-1982
		FI 76258 B	30-06-1988
		GR 75358 A	13-07-1984
		IE 52783 B	02-03-1988
		IT 1140010 B	24-09-1986
		JP 2037188 B	22-08-1990
		JP 57501815 T	14-10-1982
		MX 157953 A	28-12-1988
		NO 822300 A,B,	30-06-1982
		NZ 198822 A	30-04-1985
		PT 73899 A,B	01-11-1981
		US 4860740 A	29-08-1989
		ZA 8107513 A	25-05-1983
EP 143524 A	05-06-1985	KEINE	
EP 147755 A	10-07-1985	DE 3345722 A	27-06-1985
		AT 44346 T	15-07-1989
		AU 566237 B	15-10-1987
		AU 3684484 A	04-07-1985
		CA 1249755 A	07-02-1989
		CS 8409691 A	12-10-1990
		DD 231493 A	02-01-1986
		DK 585484 A	18-06-1985
		FI 844950 A,B,	18-06-1985
		GB 2151491 A,B	24-07-1985
		GR 81192 A	08-04-1985
		HR 940699 B	31-08-1996
		HU 35961 A,B	28-08-1985
		IE 56241 B	22-05-1991
		IL 73831 A	17-09-1990
		JP 1870754 C	06-09-1994
		JP 5079343 B	02-11-1993
		JP 60185564 A	21-09-1985
		MX 161256 A	24-08-1990
		NO 845030 A	18-06-1985
		NZ 210564 A	30-08-1988
		PH 27041 A	01-02-1993
		PL 250931 A	03-12-1985
		PT 79660 A	01-01-1985
		SI 8412129 A	31-12-1995
		SU 1367840 A	15-01-1988
		US 4889114 A	26-12-1989
		YU 212984 A	28-02-1987
		ZA 8409744 A	27-08-1986